ürster.1930 №

Phil. Diss.

Pharmaz. Chemie

Versuche zur Synthese des Bulbocapnins

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde
der Philosophischen und Naturwissenschaftlichen
Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität
zu Münster in Westfalen

vorgelegt von

Paul Gericke

aus Poervodadi (Java, Niederl.-Indien).

Tag der mündlichen Prüfung: 15. November 1929
Dekan: Herr Prof. Dr. Wätjen
Referent: Herr Prof. Dr. Fritz von Bruchhausen

Rocholsche Buchdruckerei W. Jahn, Soest
1930.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meiner Mutter!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555425_0118

Einleitung und theoretischer Teil.

Innerhalb der letzten 20 Jahre ist dem Gebiete der Alkaloide ein Interesse entgegengebracht worden, das sich schon allein in der ständig steigenden Zahl ihrer Erforscher schlagend zeigt. In der folgenden Arbeit wird es sich um das Bulbocapnin handeln, das in den Knollen von Corydalis cava am reichlichsten vorkommt. Es wäre von nicht zu unterschätzendem, praktischen Werte, wenn es gelänge, die Gewinnung dieses in der Pharmakotherapie, in der Medizin gerade in neuerer Zeit angewandten Körpers von der Pflanze unabhängig zu machen. Bulbocapnin wird mit Erfolg in der modernen Medizin gebraucht gegen hyperkinetische Zustände, Tremor, Zittern bei Paralysis agitans. Nach Einspritzung entsteht eine starke Bewegungshemmung, wobei der tierische Körper oft in der Stellung beharrt, die man ihm gibt. Der durch Bulbocapnin erzeugte Zustand erinnert an Katalepsie, erinnert in seinen Auswirkungen an Strychnin. Es wird von der Firma E. Merck, Darmstadt, zur Bekämpfung oben angegebener Krankheitserscheinungen in den Handel gebracht.

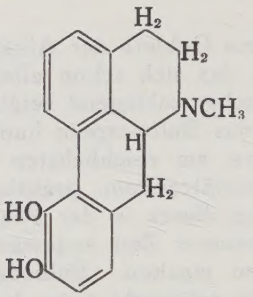
Schließlich soll die Synthese des Bulbocapnins — und das ist in wissenschaftlicher Beziehung das wertvollste Ziel — das Molekül dieses wichtigen Alkaloids eindeutig feststellen.

Das von Freund und Josephy[1]) zum ersten Male rein dargestellte, analysierte und benannte Alkaloid beschäftigte später Gadamer und seine Mitarbeiter[2]) in ihren Forschungen. Es gelang ihnen, die Konstitution dieser Pflanzenbase in ihren Grundzügen aufzuklären, und seine nahen Beziehungen zum Apomorphin einwandfrei festzustellen, da es bei der Zinkstaubdestillation der Abbauprodukte dasselbe Aethylphenanthren liefert wie das Apomorphin.

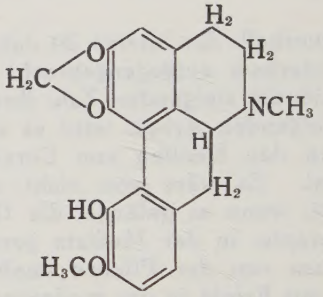
[1]) A. **277**. 10 (1894); Gadamer und seine Mitarbeiter.

[2]) Arch. Pharmaz. **234**. 521 1896); **240**. 93 (1902); **248**. 206 (1910); **249**. 598 (1911).

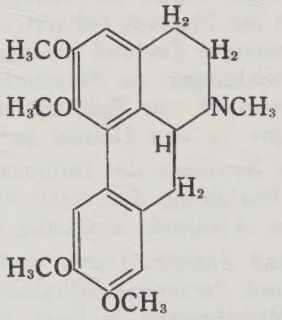
Je nach Art und Stellung der an den Aporphinkern herangetretenen Seitenketten erhalten wir Basen, die ihrem Aufbau nach in zwei Gruppen eingeteilt werden: in die Bulbocapningruppe mit Bulbocapnin, Corytuberin, Corydin und zweitens in die sogenannte Glaucingruppe mit Glaucin und Dicentrin. Der durch die Einteilung festgelegte Unterschied ist begründet in der verschiedenen Stellung der Seitenketten am Isochinolinphenanthrenkern:



Apomorphin (I)



Bulbocapnin (II)



Glaucin (III)

Die Strukturformeln zeigen, daß in der Bulbocapningruppe die Substitution in der 3. 4. Stellung erfolgt, während sie in der Glaucingruppe in der 2. 3. Stellung hervortritt. Was die Stellung der Substituenten betrifft, so bestimmte sie Gadamer beim Bulbocapnin durch Analogieschlüsse nach der Konstitution anderer Alkaloide der Apomorphinreihe und gelangte rein spekulativ zur Formel II. Ein vollgültiger Beweis für die angenommene Stel-

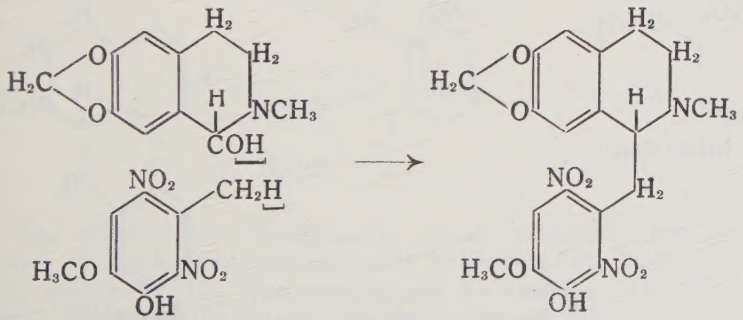
lung der Substituenten in der Formel II war nicht geführt worden, und auch das angenommene Ringsystem war noch nicht völlig sichergestellt.

Erst in neuerer Zeit bewiesen E. Späth, H. Holter und R. Posega[1]) durch geeignete Oxydation des Bulbocapnins die Richtigkeit der aufgestellten Konstitutionsformel.

Es war nun von Interesse, die Konfiguration des Bulbocapnins auch auf synthetischem Wege klarzustellen. So erteilte mir mein hochverehrter Lehrer, Herr Geheimrat Professor Dr. Gadamer den Auftrag, Bulbocapnin zu synthetisieren. Nach dem Tode meines früheren Lehrers wurde die Arbeit bis zur Schlußerkenntnis bei Herrn Professor Dr. Fritz v. Bruchhausen in Münster in Westf. zu Ende geführt.

Als zur Synthese geeignete Komponenten erschienen in diesem Falle das Hydrastinin und das Isokreosol. — Über die Darstellung des letzteren und die Untersuchung einiger seiner Substitutionsprodukte wird im praktischen Teile weiter zu berichten sein. — Der Arbeit lag theoretisch die Erfahrungstatsache zugrunde, daß substituierte Orthonitrotoluole zur Kondensation mit Isochinolinbasen geeignet sind. Diese Kondensationsfähigkeit findet ihre Stütze in der Annahme, daß durch die negativen Nitrogruppen ein oder zwei H-atome der CH_3-Gruppe labil, das heißt, kondensationsfähig werden mit quartären Pflanzenbasen, deren Struktur, deren tautomeren Formen geradezu zur Kondensation einladen. Folgendes Formelbild mag das erläutern:

Hydrastinin
(tautomere Form, Pseudobase)

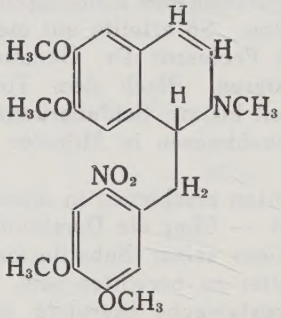


2.6.Dinitroisokreosol

[1]) B. **61** I. 322 (1928).

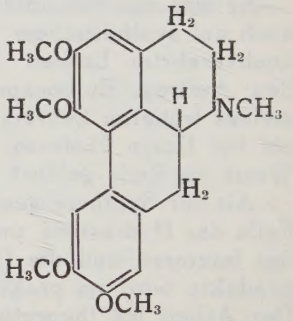
Grundlegende Bedeutung für die Durchführung unserer Arbeit besitzt die Pschorr'sche Phenanthrensynthese, die in der Hand von Gadamer[1]) im Jahre 1911 die Überführung des Opiumalkaloids Papaverin in das Corydalisalkaloid Glaucin ermöglichte:

Nitro. N. Methylpapaverin



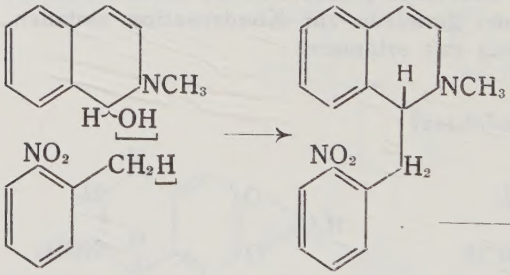
Reduktion, Diazotierung, Zersetzung mit Kupferpulver

Glaucin



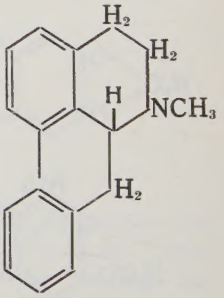
Ebenso richtunggebend sind die Arbeiten desselben Forschers mit seinen Schülern Oberlin und Schoeler[1]). Sie geben uns Kenntnis von der Synthese des Aporphins:

N. methylisochinoliniumhydroxyd



O. Nitrotoluol

Reduktion mit folgender Pschorr'scher Synthese

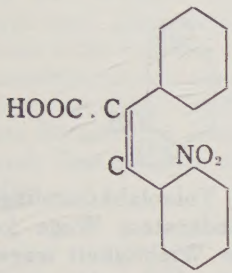


Aporphin

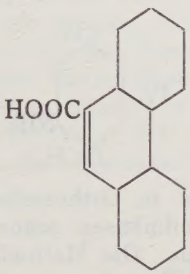
[1]) Arch. Pharmaz. **249**. 598 (1911).
[2]) Arch. Pharmaz. **263**. 81 (1925) und Diss. v. Oberlin, Marburg 1923.

Bei all diesen Versuchen war ausschlaggebend jene Pheanthrensynthese von Pschorr[1]), die auf der Ringschließung von Phenyl. o. nitrozimmtsäure und ähnlichen Stoffen beruht:

Phenyl. o. nitrozimmtsäure

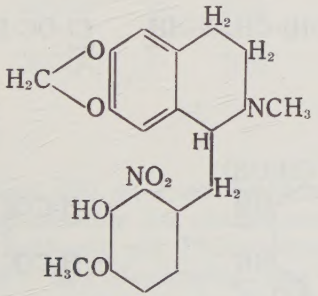


Phenanthrenkarbonsäure



Mitbewiesen wurde diese Art der Phenanthrensynthese durch den Erfolg oben erwähnter Arbeiten über das Glaucin und Aporphin.

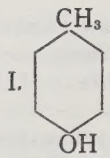
Die Schwierigkeit in dieser Arbeit lag in der Herstellung des zur Ringbildung befähigten, unbekannten 1 (2 nitroisokreosyl)-Hydrastinins von der Formel:

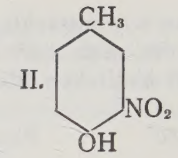


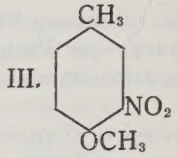
Die nichtbasische Komponente wurde hergestellt aus Parakresol (I) durch aufeinanderfolgende Nitrierung (II), Methylierung (III), Reduktion (IV), Diazotierung und Verkochung in saurer Lösung. Es resultierte das gewünschte Isokreosol (V):

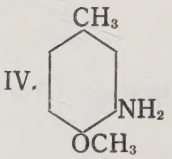
---

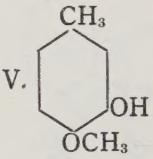
[1]) B. **29**. 496 (1896).





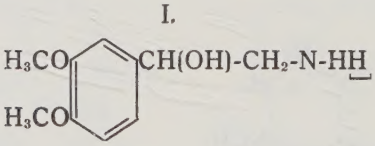


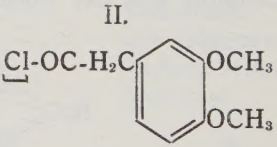


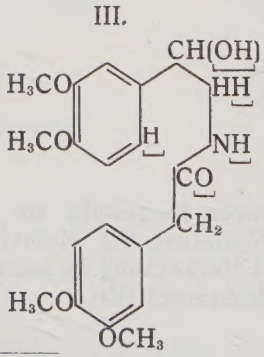


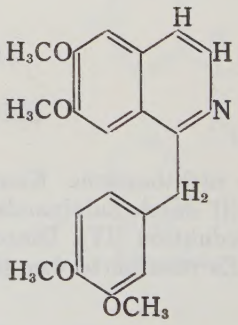
Ähnliche in Orthostellung nitrierte Toluolabkömmlinge sind mit Isochinolinbasen schon auf verschiedenstem Wege kondensiert worden. Die Methoden seien ihrer Wichtigkeit wegen hier angeführt. Die oben erwähnte Aporphinarbeit zeigt einen Weg zur Herstellung des erforderlichen 1 (2 nitroisokreosyl) Hydrastinins, da bei ihr ja das im Aufbau gleiche 1 (6 nitrobenzyl) Isochinolin zur Anwendung kommt.

Eine andere Weise, das unbekannte 1 (2 nitroisokreosyl) Hydrastinin zu erhalten, ist die Art, in der Pictet und Gams[1]) bei der Papaverinsynthese vorgingen:



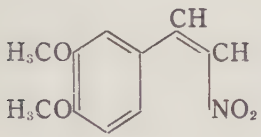




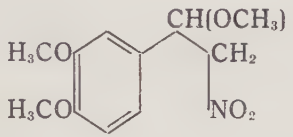


[1]) B. **42**. 2943 (1909).

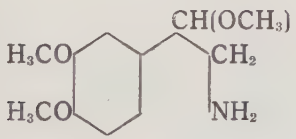
Oxy-homoveratrylamin (I) und Homoveratrumsäurechlorid (II) werden kondensiert. Das erhaltene Produkt (III) wird in Xylol gelöst und mit Phosphorpentoxyd behandelt. Zwei Molekeln Wasser werden abgespalten und so das Isochinolinderivat (IV) gewonnen. In neuerer Zeit wurde diese Methode verbessert von Mannich und Walter[1]) und unabhängig davon von Rosenmund, Nothnagel und Riesenfeld[2]). Sie gingen bei der Synthese des Papaverins nicht von dem mühsam herzustellenden Homoveratroyl-oxy-homoveratrylamin sondern von dessen Methyläther aus. Ausgangskörper ist dabei das 3. 4. Dimethoxy. ω. nitrostyrol (I). Durch geeignete Behandlung erhält man den Nitroäther (II), der seinerseits durch Reduktion in die entsprechende Ätherbase übergeführt wird (III):



I.



II.

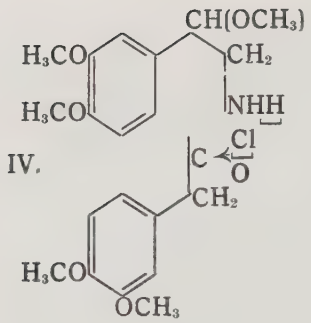


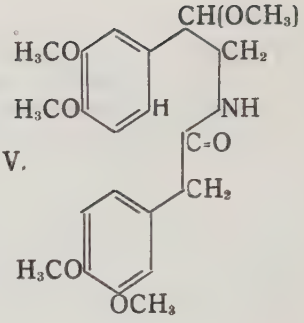
III.

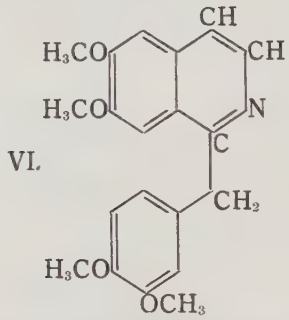
Das erhaltene Amin (III) wird mit Homoveratrumsäurechlorid (IV) kondensiert und daraufhin das resultierende Acylprodukt (V) in Xylol- oder Benzollösung mit Phosphoroxychlorid behandelt. Eine Molekel Wasser und gleichzeitig eine Molekel Methanol spalten sich ab. Das gewünschte Isochinolinderivat, Papaverin (VI), ist entstanden:

---

[1]) Arch. Pharmaz. **265**. 1 ff. (1927).
[2]) B. **60**. 392 (1927).







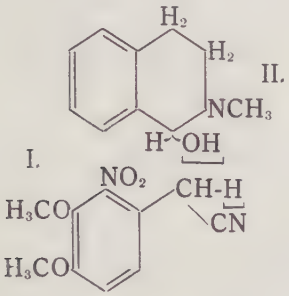
Auf ganz analoge Weise stellten Mannich und Walter[1]) das 6. 7. Dioxymethylen - 1 - (3. 4. dimethoxybenzyl) isochinolin her.

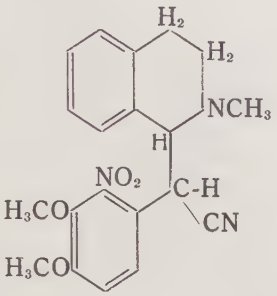
Eine weitere, elegante Art des Aufbaus von Isochinolinbenzylderivaten zeigen E. Späth und Alfred Burger[2]) bei der Synthese des oben erwähnten Papaverins. Nach einer einfachen Vorschrift von Napiralski und Bischler[3]), Pictet und Gams[4]) stellt man dabei das Dihydropapaverin dar und dehydriert katalytisch mit Palladiumasbest unter gesucht günstigen Bedingungen zum gewünschten Papaverin.

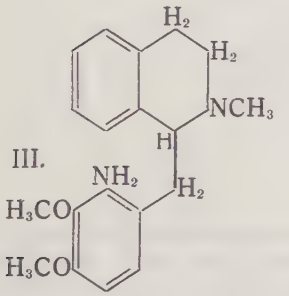
Weiterhin berichten H. Avenarius und R. Pschorr[5]) von einer Synthese des d. l. Apomorphin-dimethyläthers. Der Weg führt über die Kondensation des 3. 4. Dimethoxy-2-nitrobenzylcyanids (I) mit α Oxy. N. methyltetrahydroisochinolin (II) nach darauf-

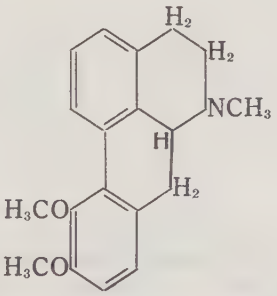
[1]) Arch. Pharmaz. **265**. 7 (1927).
[2]) B. **60**. 704 (1927).
[3]) B. **26**. 1903 (1893).
[4]) B. **42**. 2943 (1909).
[5]) B. **62**. 321 (1929).

folgender Verseifung, Abspaltung von Kohlensäure und Reduktion der Nitrogruppe in 6. Stellung zu der für den Pschorr'schen Phenanthrenringschluß geeigneten Base (III):



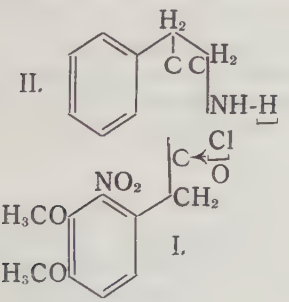


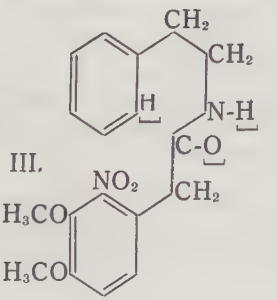




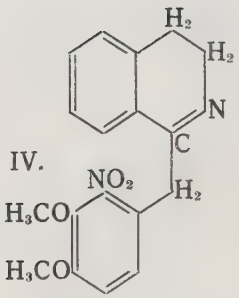
Apomorphindimethyläther

Das gleiche Ziel, die Synthese des d. l. Apomorphindimethyläthers, hat die Arbeit von E. Späth und Otto Hromatka[1]).

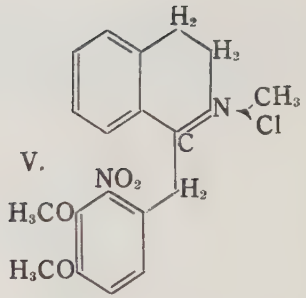




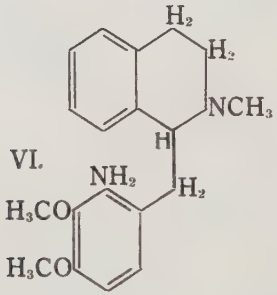
[1]) B. **62**. 325 (1929).



IV.



V.



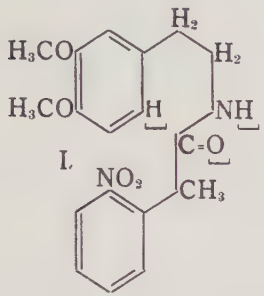
VI.

Ausgangskörper ist die 2 Nitrohomoveratrumsäure, deren Chlorid (I) in Benzollösung ohne Zusatz von Lauge auf 2 Mol βPhenyläthylamin (II) einwirkt. Das entstandene Säureamid (III) wird unter sehr energischen Bedingungen — 1 - 2 stündiges Behandeln mit Phosphorpentoxyd bei Siedehitze in Toluollösung — in das gesuchte Dihydroisochinolinderivat (IV) übergeführt. Über das Jodmethylat gelangt man zum Chlormethylat der Base (V). Die Reduktion der Nitrogruppe in 2. Stellung und die Überführung der vorliegenden Base in ein Tetrahydroisochinolinderivat erfolgt unter Einwirkung von Zinn in salzsaurer Lösung in einer Phase. Damit wieder ist die zum Pschorr'schen Ringschluß geeignete Base (VI) synthetisiert, deren weitere Verarbeitung keinerlei Schwierigkeiten mehr verursacht.

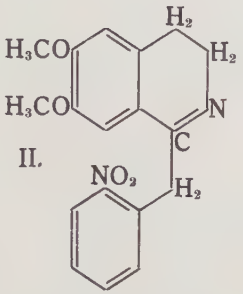
Robinson und Robinson[1]) stellten ebenfalls Versuche an zur Synthese von Isochinolinderivaten, die in geeigneter Stellung ihres Moleküls die Pschorr'sche Synthese an sich verwirklichen ließen.

[1]) Chem. Soc. **105**. 1457 (1914).

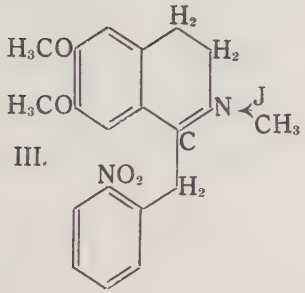
Weitere Arbeiten mit ähnlichem Ziel vollführten Gulland und Haworth[1]) und E. Späth[2]):



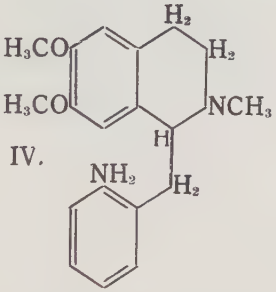
I.



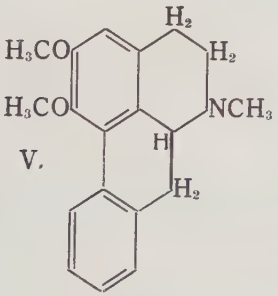
II.



III.



IV.

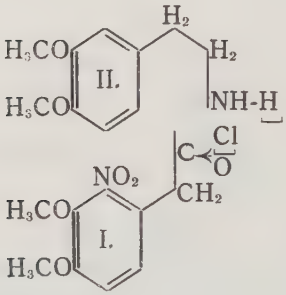


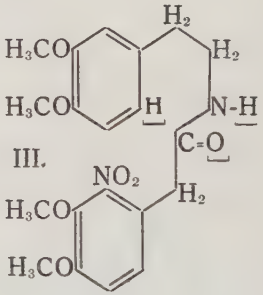
V.

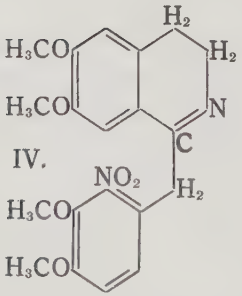
[1]) Chem. Soc. **1928**. 581.
[2]) B. **61**. 1692—98 (1928).

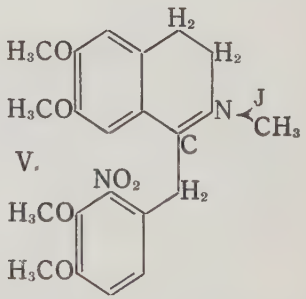
Bei der Synthese des 5. 6. Dimethoxyaporphins gingen sie aus von dem 2' Nitrophenylaceto β 3. 4. dimethoxyphenyläthylamid (I). Mit Phosphoroxychlorid läßt es sich zum 2' Nitro 6. 7. dimethoxy 1. benzyl. 3. 4. dihydroisochinolin (II) kondensieren. Das Jodmethylat (III) dieser Base wird durch Reduktion mit Zinkstaub und Salzsäure in das gewünschte Amin (IV) übergeführt, das seinerseits wieder nach der Pschorr'schen Methode in 5. 6. Dimethoxyaporphin (V) verwandelt wird.

Bei der Synthese des Corytuberindimethyläthers verwenden dieselben Forscher[1]) als Ausgangskörper 2. Nitro 3. 4. dimethoxyphenylacetylchlorid (I):

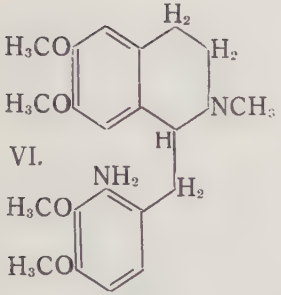




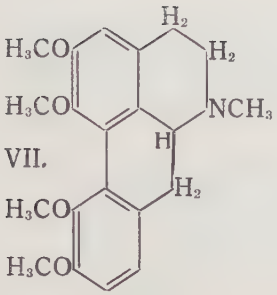




[1]) Chem. Soc. 1928. 1834.

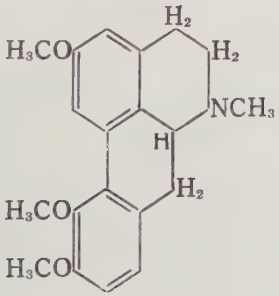


VI.



VII.

Die zweite Komponente ist β Veratryläthylamin (II). Das entstehende Amid (III) wird mit Phosphorpentoxyd in Chloroform wieder zum gewünschten Isochinolinderivat (IV) kondensiert, dessen Jodmethylat (V) in konzentrierter Salzsäure mit Zink in einer Phase zu 2' Amino 6. 7. 3' 4' tetramethoxy. 1. benzyl. 2. methyltetrahydroisochinolin reduziert wird (VI). Die entstandene Base liefert nach der Pschorr'schen Phenanthrensynthese den Corytuberindimethyläther (VII). Ganz analog ist es denselben Forschern gelungen, den Morphothebaindimethyläther[1]) herzustellen, dessen Strukturformel angegeben sei:

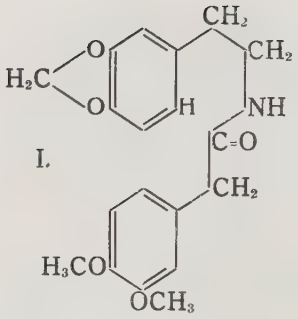


Morphothebaindimethyläther

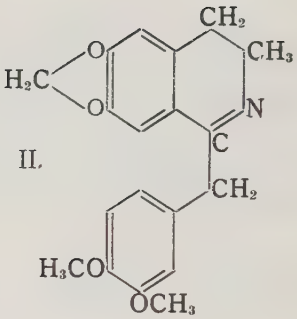
Haworth, Perkin und Rankin[2]) synthetisierten das d. l. Dicentrin.

---

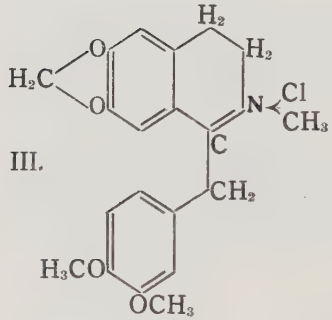
[1]) Chem. Soc. **1928**. 2083.
[2]) ebda. **1925**. 2018.



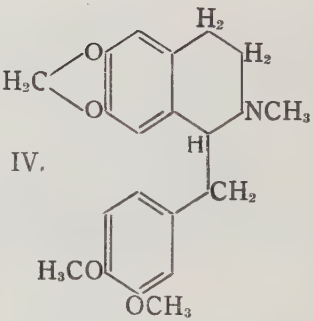
I.



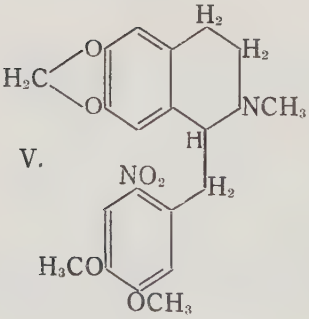
II.



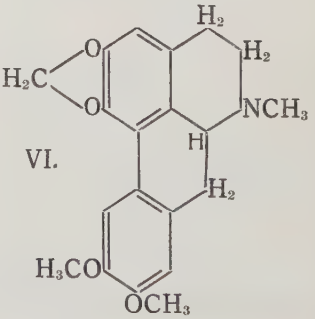
III.



IV.



V.

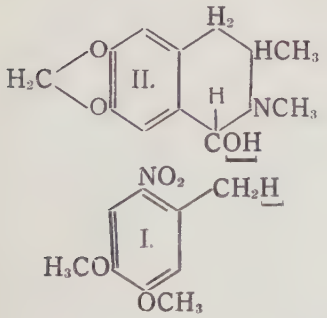


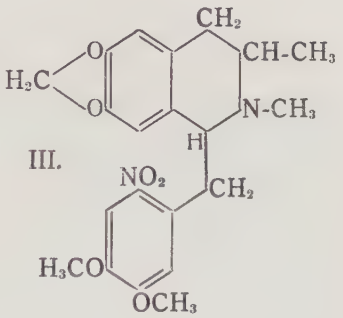
VI.

Ausgangskörper ist das Homoveratroyl-homopiperonylamin (I). Durch Austritt einer Molekel Wasser entsteht die entsprechende Isochinolinbase (II), deren Chlormethylat (III) zum 1. Veratrylhydrohydrastinin (IV) reduziert wird. Durch Nitrierung erhält man das

6. Nitroprodukt (V), das sich leicht zur Aminoverbindung reduzieren läßt. Durch Entaminierung mit salpetriger Säure und Kupferpulver geht diese Verbindung in die optisch inaktive Form des Dicentrins über (VI).

Eine ganz ähnliche Arbeit ist die von Gadamer und Brinkmann[1]), die sich mit der Synthese des Methyldicentrins befaßt. Eine Verschiedenheit zeigt sich nur in den Ausgangskörpern. Hier sind im Gegensatz zur eben erwähnten Synthese als Komponenten zur Herstellung der Isochinolinbase verwandt worden: 6. Nitrohomoveratrol (I) und Methylhydrastinin (II):



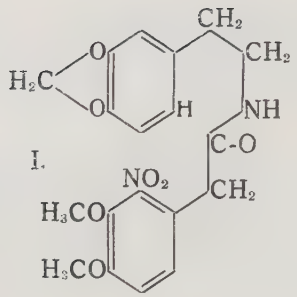


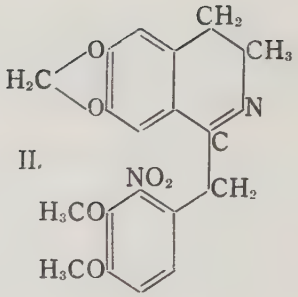
Durch Reduktion des entstehenden Kondensationsproduktes, weiter aufeinanderfolgende Diazotierung und Entdiazotierung nach Pschorr entsteht das d. l. Methyldicentrin.

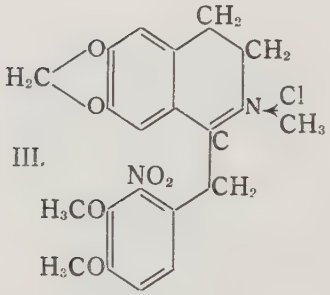
Als letzte dieser in fast gleicher Richtung liegenden Synthesen seien die Arbeiten erwähnt, die erfolgreich fast gleichzeitig zur Herstellung des Bulbocapninmethyläthers geführt haben, jene Arbeiten von Gulland und Haworth[2]) und von E. Späth und O. Hromatka[3]). Bei beiden dienen als Ausgangskörper Homopiperonylamin und 2. Nitro 3. 4. dimethoxyphenylacetylchlorid (2. Nitrohomoveratrumsäurechlorid):

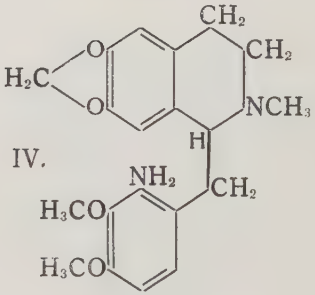
---

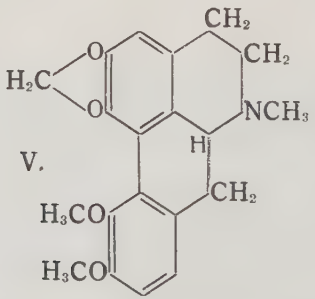
[1]) Diss. Marburg 1928.
[2]) Chem. Soc. **1928**. 1132.
[3]) B. **61**. 1334 (1928).







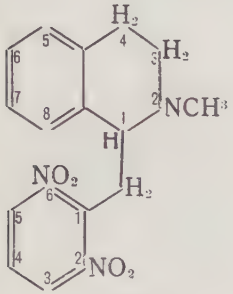




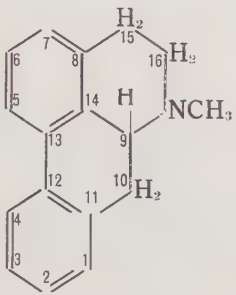
Das gebildete Amid (I) wird mit Phosphorpentoxyd in Chloroform zum Dihydroisochinolinderivat (II) kondensiert. Das Chlormethylat (III) dieser Base gibt, mit Zinkstaub reduziert, 2' Amino-3'4' dimethoxy 6. 7. methylendioxy - 1 - benzyl - 2 - methyltetrahydroisochinolin (IV). Die Base läßt sich in schwefelsaurer Lösung diazotieren und verkochen und liefert den Bulbocapninmethyläther (V).

Wie schon weiter oben erwähnt, lag die Schwierigkeit dieser Arbeit in der Herstellung des zur Pschorr'schen Ringbildung geeigneten 1 (2. nitroisokreosyl) Hydrastinins.

I.



II.

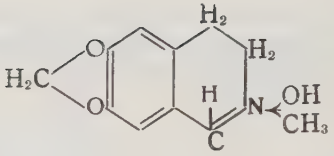


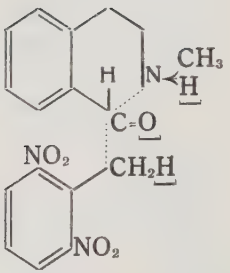
Bei der Synthese von Aporphinalkaloiden von dem Formelbild (II) geht man gewöhnlich aus von den substituierten Nitrobenzylisochinolinen von der Formel I, die leicht nach der Pschorr'schen Methode in die Aporphinbasen übergeführt werden können. Die Schwierigkeit aber, Basen von der Type I herzustellen, haben jedoch bis heute die Synthese von natürlich vorkommenden Alkaloiden sehr beschränkt. Von den synthetisierten seien nur erwähnt Glaucin und Dicentrin. Beide Alkaloide haben in der 2. 3. Stellung (II) verätherte Hydroxylgruppen. Die notwendigen Nitrobenzylisochinolinbasen sind sehr einfach durch Nitrierung der entsprechenden 1 (benzyl) Isochinolinabkömmlinge zu erhalten, in denen die 3. 4. Stellung (I) durch Methoxylgruppen besetzt sind.

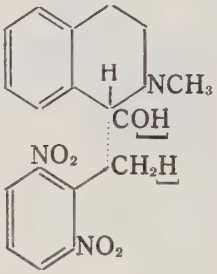
Zur Erlangung unserers zur Bulbocapninsynthese notwendigen 1 (2 nitroisokreosyl) Hydrastinins wollten wir uns die eingangs erwähnte Reaktionsfähigkeit der freien Isochinolinhydroxylbasen zu Nutze machen, die mit mehr oder weniger Erfolg auch von Liebermann und Robinson[1]) zur Grundlage ihrer Synthesen gewählt worden ist. Die quartären Ammoniumbasen Hydrastinin, Methylhydrastinin, Cotarnin, Berberin zeigen nämlich recht merkwürdige Tautomerieerscheinungen, die in ihren einzelnen Formen, Körpern mit labilen Wasserstoffatomen gegenüber, die Kodensationsmöglichkeit gut vor Augen führen:

---

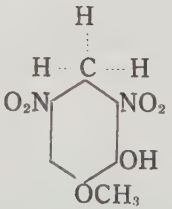
[1]) Chem. Soc. **99**. 1153, 2114 (1911); **103**. 361; **105**. 2085 (1914); **99**, 775; **105**. 1456; **111**. 958. — B. **37**. 211, 2738, 2744.







Robinson und auch Oberlin[1]) zeigten in ihren Arbeiten die hervorragende Kondensationsfähigkeit von Cotarnin, Methylhydrastinin und N. Methylisochinoliniumhydroxyd mit den verschiedensten substituierten Nitrotoluolen. Diese Kondensationsfähigkeit ist aber nicht ohne weiteres auch auf das Hydrastinin zu übertragen, da es z. B. Robinson[2]) und ebenso Brinkmann l. c. nicht gelungen ist, mit Mononitrotoluolen Kondensate zu erhalten. Wir haben daher diese Schwierigkeit dadurch zu überwinden gesucht, daß wir als Gegenkomponente zum Hydrastinin einen Dinitrokörper anwandten, in unserem Falle das 2. 6. Dinitroisokreosol. Durch die beiden Nitrogruppen hofften wir, die H.-Atome — siehe Formelbild —

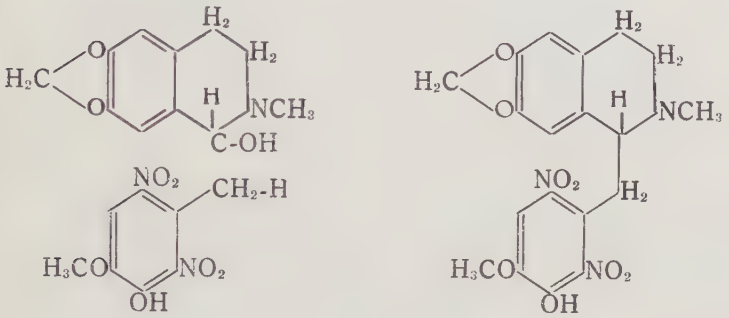


2. 6. Dinitroisokreosol

der zwischen den beiden Nitrogruppen stehenden Methylgruppe noch mehr aufzulockern, d. h. kondensationsfähiger zu machen.

[1]) s. vorige Fußnote u. Arch. Pharmaz. **265**. 274 (1927).
[2]) Chem. Soc. **1926**. 1987 u. Diss. Marburg 1928.

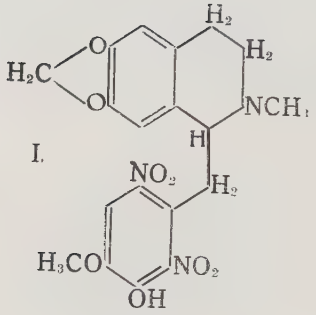
Bei dieser Annahme stützen wir uns auf die Erfahrung von Robinson, daß eine Nitrogruppe im Molekül der nichtbasischen Komponente ein Wasserstoffatom der Methylgruppe derselben reaktionsfähig macht. Um so mehr mußten das zwei Nitrogruppen bewirken. Nach vollendeter Kondensation hatten wir den Körper von folgender Struktur zu erwarten:



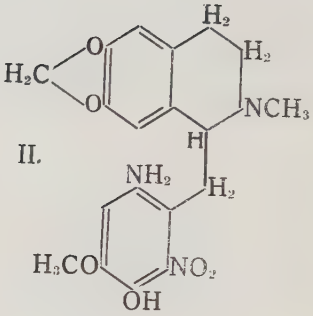
Eine partielle Reduktion dieses Körpers mußte uns dann zu einem Nitraminderivat bringen, das je nach der Stellung der Aminogruppen entsprechend weiter verarbeitet werden sollte.

Nach Erfahrungen von Oberlin l. c. beim 2. 6. Dinitrohomoveratrol wird die Nitrogruppe in 6 Stellung meist zuerst von der Reduktion betroffen. In diesem Falle mußten wir die Diazotierung und Verkochung der Aminogruppe in 6 Stellung in alkoholischer Lösung vornehmen, um dann durch Reduktion der Nitrogruppe in 2 Stellung eine Aminbase zu erhalten, die durch Phenanthrenringbildung uns das gewünschte Bulbocapnin bringen mußte. Es ist leicht ersichtlich, daß aus der Verschiedenartigkeit des Reduktionseingriffs in 6 oder 2 Stellung und aus der Art der Diazotierung und Entdiazotierung der entstandenen Amine — in saurer oder alkoholischer Lösung — zwei Reihen von Körpern entstehen, die sich nur durch Stellungsisomerie unterscheiden. An Hand folgender Formelbilder sei diese Möglichkeit geschildert:

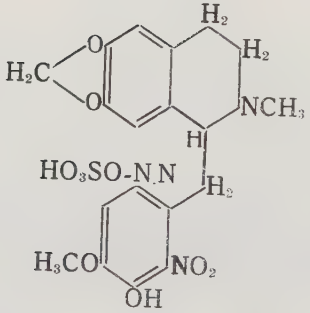
I.



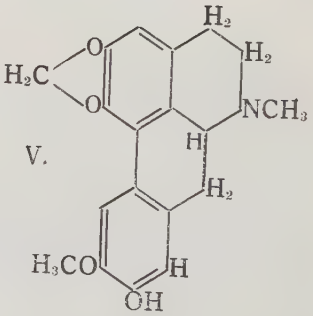
II.



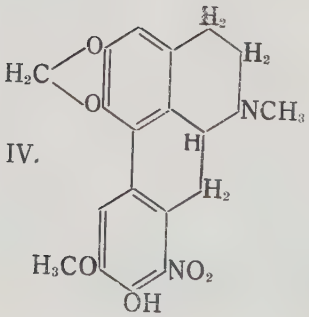
III.



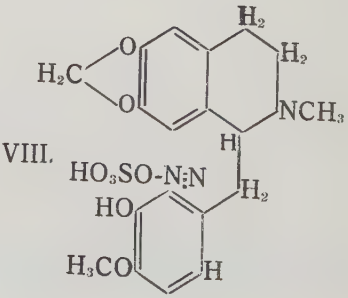
V.

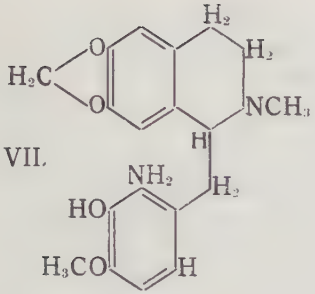


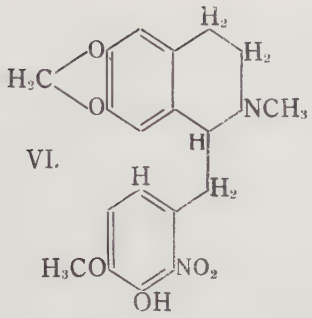
IV.

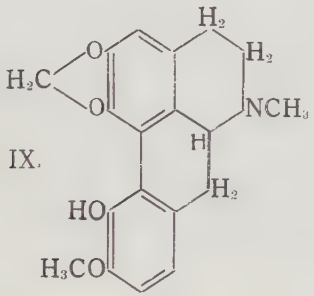


VIII.





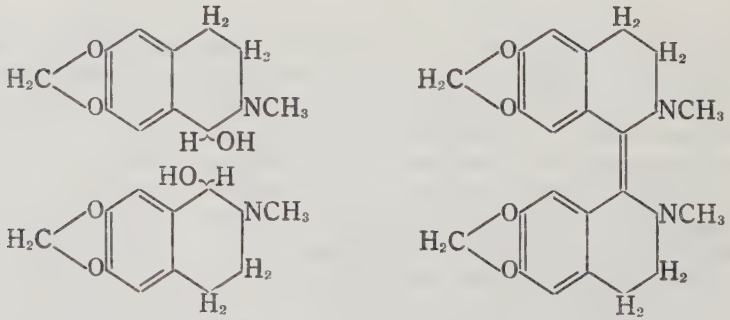




Wenn die Reduktion in 6-Stellung erfolgt, ergeben sich Möglichkeiten zur Bildung von zwei Reihen isomerer Aminoisochinolinbasen. Durch Diazotierung der Aminogruppe in 6-Stellung und Entdiazotierung in schwefelsaurer Lösung gelangt man zum Nitrodemethylodicentrin, das durch Reduktion, Diazotierung, Verkochung des Diazomiumsalzes in alkoholischer Lösung in das 2 Demethylodicentrin übergeht. Der Vorgang ist ersichtlich aus den Formeln I bis V. Durch Verkochung des Diazoniumsalzes in 6-Stellung in alkoholischer Lösung tritt an dieser Stelle ein H. Atom an den Benzolkern. Wir erhalten das 1 (2 nitroisokreosyl) Hydrastinin. Nach den bekannten Methoden: Reduktion, Diazotierung, Verkochung in schwefelsaurer Lösung, erhalten wir die gewünschte Isochinolin-Phenanthrenbase Bulbocapnin. Der Vorgang wird veranschaulicht durch die Formelbilder I bis III, VI bis IX.

Bei zuerst in 2 Stellung angreifender Reduktion würde sich die weitere Verarbeitung in etwa umkehren, um zum Bulbocapnin zu gelangen.

Zu unseren jahrelangen Versuchen benutzten wir 2. 6. Dinitroisokreosol und zunächst die freie Base Hydrastinin. Wir kondensierten das freie Nithrophenol mit Hydrastinin in absoluter methylalkoholischer Lösung unter Zugabe von Natriummethylat oder -aethylat als Kondensationsmittel. Sofort nach Zugabe des Natriumalkoholats schied sich das Natriumsalz des 2. 6. Dinitroisokreosols aus. Selbst nach wochenlangem Stehen ergab sich bei nachheriger Behandlung des ausgeschiedenen Körpers und der im Vakuum bis zur Trockne eingeengten, rotgefärbten Mutterlauge keinerlei Anzeichen einer Kondensation in gewünschtem Sinne. Fast quantitativ wurde durch die Säurebehandlung das Nitroisokreosol zurückgewonnen, das in essigsaurer Lösung so gut wie unlöslich ist. Die essigsaure Mutterlauge war hellgelb gefärbt. Es fiel sofort die Ähnlichkeit mit Erscheinungen auf, die Robinson und Robinson l. c. bei Versuchen zur Kondensation von 6. Nitrohomoveratrol mit Hydrastinin zu verzeichnen hatten. Selbst bei dauernder Änderung der Kondensationsbedingungen erhielten sie kein Kondensat. Quantitativ wurde die nichtbasische Kondensationskomponente zurückgewonnen. Eine merkwürdige Veränderung war mit der angewandten Pseudobase vor sich gegangen. Sie hatte sich autokondensiert zum Dianhydrodihydrastinin in folgendem Sinne:



Ihre Lösung in verdünnter Essigsäure war ebenfalls wie unsere Mutterlauge intensiv gelb gefärbt; von der für Hydrastinin und seine Salze charakteristischen blaugrünen Fluorescenz war nichts mehr zu bemerken. Erst beim Erwärmen trat diese wieder auf. Das zurückgebildete Hydrastinin wurde durch Alkalisieren der Mutterlauge ausgefällt und identifiziert. Als genügender Beweis

für die nicht erfolgte Kondensation mußte uns aber schon die weiter oben erwähnte fast quantitative Zurückgewinnung der nichtbasischen Kondensationskomponente 2. 6. Dinitroisokreosol gelten.

Wir wandten uns dann der Kondensation der beiden Komponenten in absolut methyl- oder äthylalkoholischer Lösung ohne Kondensationsmittel zu. Die beiden Körper wurden im stöchiometrischen Verhältnis, bei anderen Ansätzen jeweils mit einem Überschuß der einen oder anderen Komponente, im absoluten angewandten Lösungsmittel bei gelinder Wärme gerade gelöst. Nach längerem Stehen von einigen Tagen in der Dunkelheit im Eisschrank schieden sich prächtige, rotgefärbte, derb prismatische Kristalle vom Schmelzpunkt 153° ab. Sie wurden gesammelt; die überstehende, rotgefärbte Mutterlauge wurde im Vakuum bis zur Trockne eingeengt und dann gesondert behandelt. Die Kristalle, fein zerrieben, wurden zunächst mit verdünnter Essigsäure digeriert, späterhin auch mit verdünnter Salzsäure von 10%, um auch deren Wirkung festzustellen. Bei allen Ansätzen färbten sich die fein zerriebenen Kristalle bald rein weiß. Die saure Mutterlösung nahm blaugrüne Fluorescenz an. Am Boden schied sich ein in Säuren unlöslicher Teil ab, der filtriert und gut ausgewaschen wurde. Dies ausgeschiedene Produkt erwies sich nach charakteristischen Reaktionen, besonders durch den Schmelzpunkt, als freies Nitrophenol. Aus der fluorescierenden, im Vakuum eingeengten Mutterlauge wurde durch Alkali eine Base ausgefällt, die sich als Hydrastinin identifizieren ließ. Die im Vakuum bis fast zur Trockne eingeengte, ursprüngliche Mutterlauge — es entstanden wieder schöne, rote Prismen — wurde genau wie die in der Kälte ausgeschiedenen Kristalle behandelt, mit dem gleichen Ergebnis: auf der einen Seite das unveränderte Nitroisokreosol, auf der anderen Seite freies Hydrastinin. Die nichtbasische Komponente wurde gesammelt und fast quantitativ zurückgewonnen. Eine Kondensation konnte demnach nicht eingetreten sein.

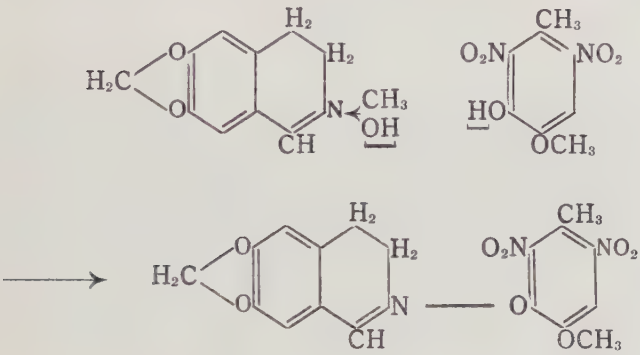
Trotz alledem — Robinson und besonders Brinkmann hatten bei ihren Kondensationen mit 2. 6. Dinitrohomoveratrol auch langwährende Mißerfolge — versuchten wir in der Folge Kondensationen mit Lösungsmitteln, die völlig undissozziiert waren, mit Benzol zunächst, da wir als etwaigen Hinderungsgrund für unsere Kondensationen die immerhin anzunehmende, geringe dissoziierende Wirkung von Methanol oder Aethanol bei unserem Nitrophenol annehmen konnten. Außerdem wandten wir in dieser Reihe von Versuchen, ebenso wie bei den letzten in alkoholischer Lösung, an-

stelle des freien Nitrophenols das acetylierte und späterhin das benzoylierte 2. 6. Dinitroisokreosol an. Aequimolekulare Mengen dieses acylierten Produkts und der freien Base Hydrastinin wurden bei gelinder Wärme gerade in der notwendigen Menge absoluten Benzols gelöst. Nach tagelangem Stehen im Eisschrank schieden sich aus der rotgelbgefärbten Flüssigkeit feine Kristalle ab. Der Schmelzpunkt dieses Produkts lag wieder bei 153°. Nach Behandlung mit verdünnten Säuren ergaben sich dieselben Erscheinungen wie bei der vorigen Versuchsreihe in absolutem Methanol und Aethanol. Die freie Base Hydrastinin wurde über das Quecksilberdoppelsalz identifiziert. Die nichtbasische Komponente wurde gesammelt und nahezu quantitativ zurückgewonnen. Eine Kondensation in gewünschtem Sinne war nicht eingetreten.

Von dem in der Kälte ausgeschiedenen, kristallinischen Körper wurden nach sorgfältiger Reinigung mehrere Mikrostickstoffbestimmungen gemacht. Alle zeigten recht gute Ergebnisse, die mit dem Gehalt an N in dem gewünschten Kondensationsprodukt, 1 (2. 6. dinitroisokreosyl) Hydrastinin theoretisch gut übereinstimmten. Molekulargewichtsbestimmungen nach Rast ergaben auch für die Benzylisochinolinbase passende Werte. Trotzdem konnte eine Kondensation nicht erfolgt sein, da das Kristalisationsprodukt schon bei Behandlung mit organischen und anorganischen verdünnten Säuren wieder in seine Komponenten zerfiel. Bei einer Kondensation in unserem Sinne ist die Bindung zwischen der am nichtbasischen Teile entstehenden CH_2Gruppe und der angewandten Base erfahrungsgemäß eine recht feste. Durch Einwirkung von kalten, verdünnten, ja konzentrierten Säuren ist sie nicht aufspaltbar. Eine Erklärung, die all diesen Erscheinungen gerecht wird, ist die, daß freies 2. 6. Dinitroisokreosol und auch dessen acyliertes Produkt mit Hydrastinin nicht ein Kondensationsprodukt, sondern unter Wasseraustritt ein Salz bildet von gleichem Molekulargewicht, von gleichem Stickstoffgehalt, wie die gewünschte Base. Das Dinitroisokreosol ist durch die beiden Nitrogruppen eine starke Säure geworden, deren Acidität die Fähigkeit der CH_3Gruppe zu kondensieren in den Hintergrund drängt. Selbst eine Acylierung, sei es nun mit dem Essigsäure- oder dem fester anhaftenden Benzoesäurerest hindert eine Salzbildung nach vorhergegangener Verseifung nicht. Durch die Acylierung ist anscheinend der starke Nitrophenolsäurecharakter nicht genügend abgetötet; denn ziemlich leicht bildet sich das rotgefärbte Salz vom Schmelzpunkt 153°. Für diese Annahme spricht noch fol-

gende, durch die Synthese bewiesene Tatsache. Ist die phenolische Hydroxylgruppe im 2. 6. Dinitroisokreosol veräthert, der Phenolcharakter also völlig verschwunden, dann ist eine Kondensation mit den entstehenden Dinitrohomoveratrol und dem freien Hydrastinin durchaus möglich. Diese Kondensation ist ausgeführt worden von Gadamer und Brinkmann und führte zum 1. — (3' 4' . dimethoxy-2' 6' . dinitrobenzyl) . 2. N. Methyl — 6. 7-dioxymethylen 1, 2, 3, 4-tetrahydroisochinolin.

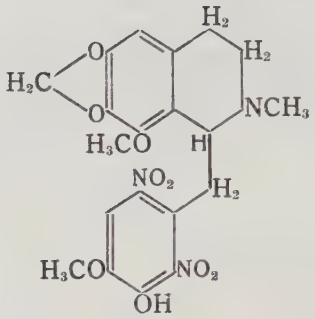
Im Formelbild zeigt sich unsere Salzbildung in folgender Weise:



Im weiteren Verlauf der Arbeit haben wir noch Kondensationsversuche unternommen mit kondensierenden Mitteln wie Zinkchlorid und Phosphorpentoxyd in absolut alkoholischer und absolut benzolischer Lösung. Wir haben die Versuchsbedingungen bezüglich Temperatur und Dauer der Erwärmung verschiedentlich variiert. In keinem Falle ist es uns möglich gewesen, das gewünschte Kondensationsprodukt zu fassen. Bei stärkerer Erwärmung wurde oft das Hydrastinin zerstört. Immer aber gewannen wir fast quantitativ die nichtbasische Komponente zurück.

Eine neue Versuchsreihe begannen wir mit der Kondensation unseres 2. 6. Dinitroisokreosols mit Kotarnin, einer Base, die allerdings zur nachherigen Pschorr'schen Ringbildung wegen der hindernden OCH_3Gruppe ungeeignet ist. Immerhin konnten wir an Hand dieser Versuche feststellen und erhärten, ob tatsächlich der kondensationshindernde oder -unfähige Teil bei den früheren Arbeiten die Base Hydrastinin oder das angewandte Dinitrophenol

war. Bei der Kondensation mit Kotarnin erhält man folgenden Körper:



Die Kondensation mit Kotarnin wurde in derselben Reihenfolge wie mit Hydrastinin angesetzt. Ihre Beschreibung bedeutet nur eine Wiederholung der weiter oben angegebenen Versuchsbedingungen. Daher sei hier nur kurz das Ergebnis mitgeteilt. Eine Kondensation in gewünschtem Sinne zu einem Benzylisochinolinderivat war nicht zu erreichen. In den meisten Fällen trat unter Wasseraustritt Salzbildung ein. Bei höherer Temperatur verharzte die angewandte, freie, quartäre Base. Immer wurde fast quantitativ, abgesehen von den Versuchsverlusten, die nichtbasische Kondensationskomponente zurückgewonnen.

Das Ergebnis unserer jahrelangen, unter den verschiedensten Bedingungen angesetzten Kondensationsversuche von 2. 6. Dinitroisokreosol und dessen Acylprodukten mit Hydrastinin oder dessen verwandten Base Kotarnin ist dahingehend zusammenzufassen: Freie oder acylierte Dinitrophenole lassen sich mit quartären Basen wie Hydrastinin und Kotarnin entgegengesetzt der guten theoretischen Möglichkeit nicht kondensieren. Sie bilden vielmehr einfache Salze, die durch verdünnte organische und anorganische Säuren schon in ihre Komponenten zerlegt werden.

Es sei hier noch kurz die Darstellung des Isokreosols und dessen Nitro- und Acylsubstitutionsprodukte erwähnt. Sie waren als Isomere zu den Abkömmlingen des Kreosols zu Beginn dieser Arbeit noch unbekannt. Ihre Aufklärung erschien uns, da wir bei unserer eigentlichen Arbeit ihnen begegneten, eine willkommene Aufgabe zu sein. Inzwischen sind diese Isokreosolderivate von Robinson ebenfalls synthetisiert worden.

Praktischer Teil.

Als Ausgangsmaterial für diese Versuche zur Bulbocapninsynthese diente uns das Hydrastininhydrochlorid und späterhin zu analogen Arbeiten das Kotarinhydrochlorid[1]), die in Form der freien Basen als Kondensationskomponenten angewandt wurden. Der zweite Ausgangskörper war das Isokreosol. Es erschien uns als das geeignetste Material zur Herstellung unserer Nikrokondensationskomponente. Auf recht schwierigem Weg, ausgehend vom Parakresol, durch Nitrierung, darauffolgende Methylierung, Reduktion des Nitrokörpers, Diazotierung und Verkochung in schwefelsaurer Lösung, entsteht das Isokreosol, dessen unbekannte Acyl- und Nitroprodukte hergestellt wurden nach Methoden, wie sie weiter unten angegeben seien.

I. Teil.

1 Methyl, 3 nitro, 4 oxybenzol.

Zwei Gewichtsteile p. Kresol, in der gleichen Gewichtsmenge Eisessig gelöst, ließ ich mit drei Teilen Salpetersäure (d = 1,4), die in der doppelten Menge Eisessig gelöst waren, langsam unter Kühlung zusammenfließen. Die Lösungen kamen aus zwei Büretten tropfenweise zusammen, um sofort eine von einer Kältemischung eingeschlossene Kühlschlange zu passieren. Man erhält eine desto größere Menge Mononitroprodukt, je langsamer die Nitrierung vollzogen wird. Nach beendeter Nitrierung hat man eine teils feste, teils ölige, dunkelbraunrot gefärbte Masse. Durch Eingießen in Wasser setzt sich ein gelbes Oel am Boden ab. Um das Mononitroprodukt vom gleichzeitig gebildeten Dinitrokörper zu trennen, unterwarf ich das Öl der Wasserdampfdestillation. Das Mononitrokresol ließ sich so vom Dinitrokörper, der sehr

[1]) Diese Körper wurden von der Firma Merck, Darmstadt, zur Verfügung gestellt.

schwer wasserdampfflüchig ist, sehr gut isolieren. Das Nitrokresol sammelt sich am Boden der Vorlage als gelbes Öl an, das bald kristallisiert. Durch Umlösen aus verdünntem Alkohol erhält man herrliche, gelbe Nadeln vom Schmelzpunkt 33°. Das bei der Wasserdampfdestillation überdestillierte Wasser ist intensiv gelb gefärbt, lohnt aber eine Aufarbeitung nicht.

Ausbeute an Mononitro. p. kresol 75% der Theorie.

1 Methyl, 3 nitro, 4 methoxybenzol.

Die Methylierung erfolgt im allgemeinen so, daß man die alkalische Phenollösung mit einem Überschuß von frisch destilliertem Dimethylsulfat (1 Mol für jedes zu methylierende Hydroxyl) bis zur sauren Reaktion schüttelt, um alsdann wieder zu alkalisieren. Nach beendeter Reaktion, die in diesem Falle recht viel Zeit in Anspruch nimmt, erwärmt man die Lösung einige Zeit auf dem Wasserbade, um das überschüssige Dimethylsulfat zu zerstören, indem man bei Farbenumschlag der Lösung von rot in gelb (saure Reaktion) immer eine kleine Menge Alkali zugibt, bis zur bleibenden alkalischen Reaktion. Nach dem Erkalten schüttelt man mit Äther aus, trocknet über Natriumsulfat und dampft den Äther ab. Durch Umkristallisieren des Rückstandes aus Alkohol nach vorherigem Kochen mit Tierkohle erhält man den Methyläther des m. Nitro. p. kresols vom Schmelzpunkt 86°. Nach dem Ansäuern der alkalischen Methylierungslauge erhielt man noch wenig unverändertes Nitrokresol.

Ausbeute an Methyläther 70% der Theorie.

1 Methyl, 3 amino, 4 methoxybenzol.

Die Reduktion des vorerwähnten Nitrokörpers erfolgt nach de Vries[1]) am besten mit Eisen in Eisessig. Wir sind in allen Punkten dieser Vorschrift gefolgt und erhielten den gewünschten Aminokörper vom Schmelzpunkt 82—83°.

Ausbeute an Aminokörper 90% der Theorie.

1 Methyl, 3 oxy, 4 methoxybenzol.

Die Überführung des Aminokreosols in Isokreosol[2]) erfolgte nach einer Patentvorschrift von Kalle & Co. (DRP. 103 146). Ganz

[1]) Rec. Trav. Chim. 28. 1909. 288.
[2]) ebda. 289.

analog wird darin o. Anisidin in Guajakol übergeführt. Das erhaltene Isokreosol wurde zur Reinigung im Vakuum destilliert. Es geht bei 102° (11 mm) konstant über und hat fast weiße Kristalle vom Schmelzpunkt 36°. Es besitzt angenehmen aromatischen Geruch und ist stark flüchtig.

Ausbeute an Isokreosol 50% der Theorie.

1 Methyl, 3 acetoxy, 4 methoxybenzol.

Dieser Körper ist nahezu quantitativ nach 2 Methoden zu erhalten, zunächst nach der von Tiemann und Mendelssohn[1]). Isokreosol wurde mit überschüssigem Essigsäureanhydrid am Rückflußkühler 2—3 Stunden gekocht. Bei dem Eingießen des Reaktionsgemisches in Eiswasser schied sich ein hellgelbgefärbtes Öl ab, das bald kristallisierte. Nach wiederholtem Waschen mit Wasser wurde das Acetylprodukt aus verdünntem Alkohol umgelöst. Man erhielt derbe weiße Kristalle — flache Prismen und auch lange Nadeln — vom Schmelzpunkt 61—62°. Folgendes weit einfachere Verfahren zur Herstellung des Acetylproduktes wurde noch angewandt. Die Darstellung des Säurederivats durch Essigsäureanhydrid gelingt ganz glatt in der Kälte bei Gegenwart von kleinsten Mengen Schwefelsäure (konz.)[2]). Die weitere Verarbeitung erfolgt genau so wie schon oben beschrieben.

Ausbeute an Acetylprodukt fast theoretisch.

1 Methyl, 3 benzoxy, 4 methoxybenzol.

Das Benzoylprodukt wurde nach der bekannten Methode von Schotten-Baumann erhalten. Außerdem wandten wir mit Erfolg eine Arbeitsweise an, bei der kleinste Mengen konz. Schwefelsäure schon in der Kälte oder bei ganz gelindem Erwärmen die Benzoylierung glatt bewirkten. Das Benzoylisokreosol kristallisiert aus Alkohol in hexagonalen, weißen Platten, vom Schmelzpunkt 81°.

Ausbeute an Benzoylprodukt 90% der Theorie.

1 Methyl, 3 acetoxy, 4 methoxy, 6 nitrobenzol.

5 g reines Acetylisokreosol werden nach und nach in 20 ccm eisgekühlte, rauchende Salpetersäure (d = 1,42) eingetragen, wobei die Temperatur zwischen 5° und 20° zu halten ist. Unter

[1]) B. **10**. 58 (1877).
[2]) DRP. 103 581 (1899).

rascher Dunkelfärbung der Nitrierflüssigkeit löst sich das Acetylisokreosol. Nach beendeter Reaktion — ungefähr 15 Minuten — wird die salpetersaure Lösung in Eiswasser gegossen, worauf sich der Nitrokörper als gelbes Öl abscheidet, das über Nacht kristallisiert. Ein Teil des Nitriergemisches ließ man über Nacht stehen. Es trat völlige Zerstörung des Acetylisokreosols ein. Der Schmelzpunkt des gelben Nitroproduktes lag recht unscharf bei 80° bis 87°. Berechtigt war daher die Annahme, daß das Nitroprodukt ein Gemisch von Mononitroacetylisokreosolen war. Die fraktionierte Kristallisation sollte die Trennung der beiden Körper bringen.

Versuche, den Nitrokörper umzulösen:

leicht löslich in Aceton
leicht löslich in Äther
leicht löslich in Benzol
leicht löslich in Chloroform
} schon in der Kälte.

weniger leicht löslich in Alkohol.

schwer löslich in Petroläther, Ligroin selbst in der Kälte.

Demgemäß wird aus Petroläther oder Ligroin umgelöst. Die fraktionierte Kristallisation ergibt zwei Produkte, die sich schon in der Farbe ihrer Kristalle unterscheiden. Auch in den Schmelzpunkten zeigt sich eine bemerkenswerte Verschiedenheit. Der im Lösungsmittel schwer lösliche Teil (A) — tiefgelbe Nadeln — hatte einen Schmelzpunkt von 107—108°, während der leichter lösliche Teil (B) — hellgelbe Prismen — schon bei 63—64° schmolz. Körper A löst sich in verdünnten Alkalien mit tiefroter Färbung. Körper B ist in kalten, verdünnten Alkalien fast unlöslich. Beim Erwärmen aber bildet er mit Alkalien eine orangerote Lösung. Die Verbrennung der reinen Körper ergab einen Gehalt an Stickstoff, der eindeutig auf Mononitroprodukte schließen ließ.

A. 12,84 mg. Subst.: 0,702 ccm N (16°, 761 mm)
$C_{10}H_{11}O_5N$: berechnet 6,22%
gefunden 6,47%

B. 9,725 mg. Subst.: 0,535 ccm N (16°, 761 mm)
$C_{10}H_{11}O_5N$: ber. 6,22
gef. 6,51

1 Methyl, 2.6. dinitro, 3 oxy, 4 methoxybenzol.

Verdünnte Salzsäure (400 ccm konz. HCl in 400 ccm H_2O) werden nach und nach durch einen Tropftrichter unter mechanischem Umrühren zu einer wässerigen Lösung von Natriumnitrit (200 g

$NaNO_2$ in 800 ccm H_2O) gegeben, die einer ätherischen Lösung von Isokreosol (20 g in 600 ccm Äther) unterschichtet ist. Die ätherische Lösung wird schnell tiefrot gefärbt. Nitrose Gase entweichen recht stürmisch. Am nächsten Tage wird die ätherische Lösung isoliert, mit verdünnter Natriumkarbonatlösung und Wasser gewaschen, und dann einer gesättigten Natriumkarbonatlösung beigegeben. Sofort fällt das Natriumsalz des Dinitrophenols voluminös, amorph aus. Der Niederschlag wird gesammelt, mit Äther gewaschen und getrocknet. Die wässerige Phenolatlösung wird angesäuert; das freie Nitrophenol fällt aus. Es kristallisiert aus verdünntem Alkohol, Petroläther, auch aus Wasser in gelbgefärbten Kristallen aus. Schmelzpunkt 154° (u. Z.). Ausbeute an Dinitroprodukt 70% der Theorie. Das gelbe Natriumsalz des Dinitrophenols kristallisiert aus Alkohol in langen, gelben Nadeln und gibt rote, wässerige, für Nitrophenole typische Lösungen. In den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln zeigt das Dinitrophenol große Löslichkeit; von kaltem Wasser wird es ziemlich schwer, von heißem ziemlich leicht gelöst; mit Wasserdämpfen ist es kaum flüchtig. 2. 6. Dinitroisokreosol besitzt intensive, lange anhaftende färbende Wirkung.

4,782 mg. Subst.: 0,518 ccm N (18°, 750 mm)
$C_8H_8O_6N_2$: ber. 12,28%
gef. 12,54%

1 Methyl, 2. 6. dinitro, 3. 4. dimethoxybenzol.

Das Natriumsalz des Dinitroisokreosols, wasserfreies Kaliumkarbonat (½ Mol), und Dimethylsulfat im Überschuß (2½ Mol) werden zwei Stunden lang auf 125° erhitzt. Die Ausbeute an 2. 6. Dinitrohomoveratrol ist meist quantitativ. Eine elegante Art der Methylierung ist die mit Diazomethan. In ätherischer Lösung wird ein Überschuß von Diazomethan der Nitrophenollösung beigegeben. Nach beendeter Stickstoffentwicklung dampft man den Äther ab. Die Ausbeute an Methyläther ist nahezu quantitativ. 2. 6. Dinitrohomoveratrol kristallisiert aus Alkohol oder Petroläther in farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt 92°.

6,082 mg Subst.: 0,626 ccm N (19°, 748 mm)
$C_9H_{10}O_6N_2$: ber. 11,57%
gef. 11,84%

1 Methyl, 2. 6. dinitro, 3 acetoxy, 4 methoxybenzol.

In der Kälte läßt man Essigsäureanhydrid in geringem Überschuß auf 2. 6. Dinitroisokreosol nach Zugabe von kleinsten Mengen konz. Schwefelsäure einwirken. Die Umsetzung erfolgt fast momentan. Das Reaktionsgemisch gießt man in Eiswasser. Der Acetylkörper scheidet sich zunächst ölig ab, wird aber bald kristallin. Aus Alkohol kristallisiert das vorher gut ausgewaschene Produkt in farblosen Nadeln vom Schmelpunkt 106°. Die Ausbeute ist nahezu quantitativ. Die Verseifung des Acetylkörpers zum ursprünglichen Dinitroisokreosol geht sehr leicht schon in der Kälte mit Natriumhydroxyd vor sich. Eine weitere Verseifung erfolgt in eleganter Weise durch konzentrierte Schwefelsäure.

7,840 mg Subst.: 0,718 ccm N (18°, 735 mm)
$C_{10}H_{10}O_7N_2$: ber. 10,37%
gef. 10,4 %

1 Methyl, 2. 6. dinitro, 3 benzoxy, 4 methoxybenzol.

Dieser Körper ist leicht nach der Schotten-Baumannschen Reaktion zu erhalten. Außerdem wandten wir mit Erfolg eine Methode an, nach der die Benzoylierung ganz glatt bei Einwirkung von geringsten Mengen konz. Schwefelsäure vor sich geht. Angewandt wurde ein geringer Überschuß von Benzoylchlorid. Aus Alkohol kristallisiert das Benzoylprodukt in schneeweißen Nadeln vom Schmelzpunkt 147°. Durch Auflösen des Körpers in kalter konzentrierter Schwefelsäure wird der Benzoylrest unter Rückbildung des 2. 6. Dinitroisokreosols wieder abgespalten.

0,0998 g Subst.: 7,3 ccm N (22°, 792 mm)
$C_{15}H_{12}O_7N_2$: ber. 8,43%
gef. 8,49%

11,39 mg Subst.: 0,803 ccm N (14,5°, 766 mm)
$C_{15}H_{12}O_7N_2$: ber. 8,43%
gef. 8,45%

II. Teil.

Darstellung von Hydrastinin und Kotarnin.

Die freien Basen wurden nach bekannter Methode[1]) aus dem Hydrochlorid gewonnen.

Kondensationsversuch von Hydrastinin mit 2. 6. Dinitroisokreosol.

5 g des 2. 6. Dinitroisokreosols werden mit 4,63 g der freien Base des Hydrastinins innig vermischt und in 30 ccm Methanol oder Aethanol (absolut), das 0,5 g Natrium enthält, gelöst. Sofort tritt starke Rotfärbung ein. Nach gelindem Erwärmen läßt man die Lösung erkalten, bewahrt sie eine Woche im Eisschrank auf. Zwei dieser gleichartigen Ansätze hatten nach der angegebenen Zeit 14,6 g Kristallisationsprodukt ausgeschieden, das nach der Farbe nicht von gleicher Konsistenz zu sein schien und keinen einheitlichen Schmelzpunkt (80—111°) hatte. Trotzdem wurde das Gesamtprodukt zur Reinigung in wenig Eisessig zu lösen versucht. Der schwachgelb gefärbte Brei wurde in viel Wasser gegossen. Es schied sich sofort ein weißgelblicher Niederschlag ab, der nach längerem Stehen abgesaugt wurde. Nach mehrmaligem Auswaschen mit Wasser und gutem Trocknen wird der Schmelzpunkt gefunden: 150—151° (u. Z.). Mischschmelzpunkt mit 2. 6.-Dinitroisokreosol ergab keine Depression. Gefundene Menge des Niederschlags: 8,1 gr. Die schwachgelb gefärbte, essigsaure Lösung zeigte schwache Fluorescenz. Quecksilberjodid-jodkaliumlösung verursacht starke Fällung. Bei Zugabe von Ammoniak entsteht keinerlei Trübung, die auf Bildung einer tertiären Base hätte schließen lassen können. Die vorerwähnte abgenutschte methyl- oder äthylalkoholische Mutterlauge wird im Vakuum bis zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird in der gleichen Weise behandelt wie die bei dem Kondensationsversuch entstandenen Kristalle. Auch hier erhielt man freies 2. 6. Dinitroisokreosol zurück, rund 1,5 g. Nach der fast quantitativen Zurückgewinnung der einen Komponente ist eine Kondensation nicht erfolgt.

---

[1]) Brinkmann, Diss. Marburg 1928.

Kondensationsversuch von Hydrastinin mit 2. 6. Dinitroacetylisokreosol.

Unter gleichen Bedingungen wie beim vorigen Versuch wurden stöchiometrische Mengen der beiden Komponenten in absolutem Methanol, dem metallisches Natrium beigegeben war, behandelt. Das Endergebnis war die fast quantitative Zurückgewinnung des 2. 6. Dinitroisokreosols. Eine Kondensation war nicht erfolgt.

Angewandte Mengen:

Hydrastinin 2 g.
Dinitroacetylisokresol 2,613 g.
5 g Na in 5 ccm Methanol
zurückgewonnenes Isokreosol 2 g.

Kondensation von Hydrastinin mit 2. 6. Dinitroacetylisokreosol ohne Kondensationsmittel.

Angewandte Mengen:

Hydrastinin	3,5 g
2. 6. Dinitroacetylisokreosol	4,2 g
absol. Methanol	20 ccm
absol. Benzol	20 ccm

Der aus Methanol ausgeschiedene, in derben Prismen kristallisierende, rote Körper — Schmelzpunkt 154° — wurde mehrmals umgelöst, getrocknet, fein gepulvert und mit wenig Eisessig behandelt. Der entstandene weißgelbe Brei wurde in viel Wasser eingegossen. Es schied sich ein weißgelber Niederschlag ab. Nach längerem Stehen wurde er abgesaugt und nach mehrmaligem Auswaschen mit Wasser sorgfältig getrocknet. Schmelzpunkt des Körpers 148—150° (u. Z.). Mischschmelzpunkt mit 2. 6. Dinitroisokreosol ergab keine Depression. Der Mischschmelzpunkt des roten Kondensationsproduktes mit 2. 6. Dinitroisokreosol ergab starke Depression (110—123°). Ein anderer Teil des rotgefärbten Produkts wurde fein gepulvert mit 10%iger Salzsäure behandelt. Er färbte sich augenblicklich rein weiß. Der Niederschlag wurde abgesaugt. Er verfärbte sich beim Auswaschen mit Wasser zu hellgelb in dem Maße als die Salzsäure verschwand und hatte den Schmelzpunkt 148—149°. Er zeigte keine Depression mit dem freien Dinitrophenol. Das salzsaure Filtrat hatte blaugrüne Fluorescenz. Meyersches Reagenz erzeugte einen starken Niederschlag. Ammoniak ergab keine Fällung. Eine tertiäre Base war

demnach nicht vorhanden. Aus der salzsauren Lösung wurde die Base mit Quecksilberchlorid gefällt und mit Schwefelwasserstoff entquecksilbert. Die abfiltrierte salzsaure Lösung wurde stark eingeengt; mit 5%iger Natronlauge fiel eine weiße Base aus, die den Schmelzpunkt 114° aufwies. Der Mischschmelzpunkt mit freiem Hydrastinin ergab keine Depression.

Zurückgewonnenes 2. 6. Dinitroisokreosol 3,2 g.

Molekulargewichtsbestimmung nach Rast:

6,84 mg Subst.: 97,8 mg Kampfer; Depression 6,5°
$C_{21}H_{21}O_9N_3$: ber. Mol.: 459
gef. Mol.: 430.

Mikrostickstoffbestimmung:

4,809 mg Subst.: 0,422 ccm N (23°, 765 mm)
$C_{21}H_{21}O_9N_3$: ber. 9,15%
gef. 10,19%

Beide Werte entsprechen nicht dem gewollten Kondensationsprodukt; eignen sich aber gut für das einfache Salz zwischen Hydrastinin und 2. 6. Dinitroisokreosol, das theoretisch das Molekulargewicht 417 und den Stickstoffgehalt von 10,1% hat. Diese Feststellung paßt sich ideal der leichten Spaltbarkeit des Kondensationsproduktes in seine Komponenten durch verdünnte Säuren an. Die Kondensation in Benzol hatte das gleiche Ergebnis.

Kondensationsversuch von Hydrastinin mit 2. 6. Dinitrobenzoylisokreosol.

Angewandte Mengen:

Hydrastinin 0,5 g
2. 6. Dinitrobenzoylisokreosol 0,8 g
absol. Benzol 20 ccm.

Die Kondensation wurde in der Weise vorgenommen, daß die beiden innig vermengten Komponenten in 20 ccm Benzol (absolut) unter gelindem Erwärmen gelöst wurden. Die abgekühlte Lösung ließ man einige Tage im Eisschrank stehen. Nach dieser Zeit hatten sich prachtvolle Kristalle vom Schmelzpunkt 158° abgeschieden, die von der überstehenden Mutterlauge getrennt wurden. Im Vakuum wurde letztere bis zur Trockne eingeengt. Den Rückstand behandelte man gemeinsam mit den oben erwähnten

Kristallen mit 10%iger Salzsäure. Es trat sofort, wie bei früheren Kondensationen, eine Trennung der Komponenten ein. Allerdings resultierte wieder freies 2. 6. Dinitroisokreosol. Zurückgewonnen wurden 0,52 g freies Dinitrophenol. Eine Kondensation war nicht erfolgt.

Kondensation von Kotarnin mit 2. 6. Dinitrobenzoylisokreosol.

Angewandte Mengen:

Kotarnin 1 g
2. 6. Dinitrobenzoylisokreosol 1.4 g
absol. Benzol 20 ccm.

Die Kondensation erfolgte in Benzol bei Gegenwart von Phosphorpentoxyd. Die Mutterlauge wurde bis zur vollständigen Lösung der Komponenten leicht erwärmt und daraufhin Pentoxyd zugegeben (1 g). Vorher trat Rotfärbung ein. Die benzolische Lösung wurde nach längerem Stehen vom Phosphorpentoxyd dekantiert, der Rückstand mehrmals mit Benzol gewaschen. Die benzolische, rote Mutterlauge schüttelte man mit Salzsäure (10%) aus, wobei die benzolische Lösung sich rein gelb färbte. Nach dem Trocknen der Lösung wurde sie im Vakuum eingeengt. Der Rückstand ergab 1,2 g unverbrauchten Benzoylprodukts gemischt mit freiem Dinitrophenol.

Aus der salzsauren Mutterlauge wurde die nachgewiesene Base (Meyers Reagenz) mit Quecksilberchlorid gefällt, mit Schwefelwasserstoff entquecksilbert. Aus der filtrierten, salzsauren, stark eingeengten Lösung wurde die freie Base mit 5%iger Natronlauge gefällt. Der Schmelzpunkt der Base lag bei 131—132° (u. Z.). Mit freiem Kotarnin ergab sich keine Depression. Zur weiteren Identifizierung der zurückerhaltenen Base wurde ihr Platinsalz hergestellt. Auf ihr Salz mit Platinchloridchlorwasserstoffsäure berechnet, ergibt sich:

für Kotarnin ber. Gehalt an Pt.: 23,98%
ber. Gehalt an Pt.: 23,94%

Aus dem Platingehalt gefundenes Molekulargewicht
für Kotarnin ber. 237
gef. 236.

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom Sommer-Semester 1927 bis Ende des Winter-Semesters 1927/28 im pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg und vom Sommer-Semester 1928 bis Ende des Sommer-Semesters 1929 im pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Münster ausgeführt.

Eine angenehme Pflicht ist es mir, auch an dieser Stelle meinem hochverehrten Lehrer,

Herrn Prof. Dr. Fritz von Bruchhausen

für die gütige Anteilnahme an der Fortführung der begonnenen Arbeit bis zum Ende, für sein freundschaftliches Entgegenkommen und für die stets gern erteilten Ratschläge verbindlichst zu danken. Ebenso ist es mir ein herzliches Bedürfnis, meines verstorbenen Lehrers, des Herrn Geheimrat Prof. Dr. J. Gadamer in Verehrung und Dankbarkeit zu gedenken.

Lebenslauf.

Am 17. November 1902 wurde ich, Paul, Herrmann Gericke, als Sohn des Missionars und Seminarleiters Paul Gericke und seiner Gattin, Anna, geb. Stein zu Poervodadi, Java, Niederl. Indien, geboren.

Nach dreijährigem Besuch der Volksschule blieb ich bis zur Obertertia in der Rektoratschule zu Halver (Westf.). Im Jahre 1915 besuchte ich das Realgymnasium zu Velbert (Rhld.), das ich im Jahre 1920 mit dem Reifezeugnis verließ. Im Sommersemester 1920 begann ich mein Studium an der Universität Marburg, wo ich am 19. Juli 1923 das erste und am 17. November 1924 das zweite Verbandsexamen bestand.

Durch den Tod meines Vaters war ich dann gezwungen, mein Studium drei Jahre zu unterbrechen.

Zwecks späterer Promotion setzte ich mein Studium im Sommersemester 1927 in Marburg fort. Durch den Tod meines Lehrers, des Herrn Geheimrat Prof. Dr. J. Gadamer, Marburg, war ich genötigt, im Sommersemester 1928 die wissenschaftlichen Arbeiten zur Erlangung der Doktorwürde in Münster (Westf.) bei Herrn Prof. Dr. Fritz von Bruchhausen fortzusetzen. Den Abschluß des Studiums brachte das Sommersemester 1929.

Meine akademischen Lehrer waren

in Marburg: André, Bredt, Gadamer, Köppe, Krollpfeiffer, Rade, Richarz, Schaefer, Strecker, Thiel, Troeltsch, Weigel.

in Münster: von Bruchhausen, Bruck, Schmidt.